



# **UNIVERSIDAD NACIONAL MAYOR DE SAN MARCOS**

**FACULTAD DE MEDICINA HUMANA**

**ESCUELA DE POST-GRADO**

**Leucemia mieloide crónica : respuesta de los pacientes al  
tratamiento con Imatinib en el Hospital PNP Luis N. Sáenz  
del 2006 al 2011**

## **TRABAJO DE INVESTIGACIÓN**

**Para optar el Título de Especialista en Hematología**

### **AUTOR**

**Sandra Yessenia Uriol Salvador**

**LIMA – PERÚ  
2014**

## *Dedicatoria*

*A DIOS, mi Padre Omnipotente.*

*A JUAN MIGUEL, mi amado esposo.*

*A SAMI DE FÁTIMA, mi hijita.*

*Quienes son mi mayor inspiración para seguir*

*superándome en mi Profesión Médica. para seguir*

*superándome en mi profesión médica.*

## *Agradecimiento*

*Al Staff médico del Servicio de Hematología del Hospital PNP Luis  
N. Saenz.*

*Dr. Marco Antonio Gómez Alzamora.*

*Dr. José Víctor Girard Clavo.*

*Amigos y maestros.*

# Indice

DEDICATORA

AGRADECIMIENTO

INDICE

RESUMEN

1.	INTRODUCCIÓN	7
2.	PLANEAMIENTO DEL ESTUDIO	9
2.1	Planteamiento del Problema. Formulación	9
2.2	Antecedentes del Problema	9
2.3	Marco Teórico	13
2.4	Hipótesis	29
2.5	Objetivos del Estudio	30
2.5.1	Objetivo General	30
2.5.2	Objetivos específicos	30
3.	MATERIALES Y MÉTODOS	31
3.1	Tipo de Estudio	31
3.2	Diseño de la Investigación	31
3.3	Universo y Población a estudiar	31
3.4	Muestra de Estudio	31
3.5	Criterios de Inclusión	31
3.6	Criterios de Exclusión	32
3.7	Descripción de variables	32
3.8	Tareas específicas para el logro de resultados	33
3.9	Procesamiento de datos	33
4.	RESULTADOS	34
5.	DISCUSIÓN	44
6.	CONCLUSIONES	50
7.	RECOMENDACIONES	51
8.	BIBLIOGRAFÍA	52
9.	ANEXOS	55
10.	GLOSARIO	57

# Resumen

## Leucemia Mieloide Crónica: Respuesta de los pacientes al tratamiento con Imatinib en el Hospital PNP Luis N. Sáenz del 2006 al 2011

**Autor :** Sandra Yessenia Uriol Salvador

**Tutor :** Dr. José Girard Clavo

Médico asistente del Servicio de Hematología

**Objetivos:** Conocer el comportamiento de la LMC y su respuesta al tratamiento con imatinib en pacientes tratados en el HN-PNP-LNS entre el 2006 y 2011 respectivamente.

**Material y métodos:** Estudio de tipo retrospectivo y metodología observacional, transversal y descriptivo en 34 pacientes con LMC, siendo el instrumento principal de estudio la **Ficha de Datos**, previamente validada.

**Resultados:** En el servicio de Hematología del HN-PNP-LNS entre Enero del 2006 a Diciembre del 2011, se reservaron 34 historias clínicas de pacientes con Leucemia Mieloide Crónica. La edad promedio fue de  $46.4 \pm 10.3$  años, observándose que igual o menos de 50 años tenían 23 pacientes (67.65%). Predominó el sexo masculino en una relación de 1.42/1. Observamos que 30 pacientes (88.25%) debutó en fase crónica. El comportamiento hematológico promedio en sangre periférica al momento del diagnóstico ( $n=30$ ), el porcentaje promedio de blastos, fue de 1.8 entre 0-5%. El porcentaje de eosinófilos fue de 2.5 entre 0.7, al diagnóstico. El porcentaje promedio de basófilos al diagnóstico fue de 8.8 entre 1-20%, presentamos la respuesta hematológica a los 06 meses de tratamiento en las diferentes fases de la enfermedad; así, en la fase crónica el 70% obtuvo una respuesta hematológica completa (RHC). Dicho de otra forma, el 100% de pacientes en fase crónica logra algún grado de respuesta hematológica, mientras que en la fase acelerada, ninguno logró respuesta hematológica completa. A los 12 meses, observamos que la mayoría de los pacientes mantiene la respuesta hematológica alcanzada a los 06 meses; esto es, el 75.85% en fase crónica mantiene su RHC y el 100% 04 casos en fase acelerada mantiene su RHP. En relación a la respuesta citogenética a los 12 meses de tratamiento con imatinib, sólo en 3 casos (9.30%) se lograron respuesta citogenética completa (RCC); el 48.40% obtuvieron respuesta mayor (respuesta completa más parcial).

**Conclusiones:** El tratamiento con Imatinib en la dosis inicial de 400 mg/día, es en la actualidad el tratamiento de elección en LMC Ph+ en FC, citogenéticas y moleculares, como nunca se habían obtenido con los tratamientos anteriores. La edad promedio de esta población con LMC fue de  $46.4 \pm 10.3$  años y con predominancia del género masculino. La respuesta hematológica a los 06 y 12 meses fase de la LMC en los pacientes con Imatinib fue completa en la fase crónica en el 70% y 75.85% respectivamente la respuesta citogenética a los 12 meses fue completa en el 48.40% de los casos. Por la administración de imatinib se presentaron efectos colaterales no significativos.

**Clave:** LMC, imatinib, respuesta.

## Summary

### **Chronic myeloid leukemia: patients' response to treatment with Imatinib in the PNP Luis N. Sáenz Hospital from 2006 to 2011**

**Objectives:** To determine the behavior of the LMC and its response to treatment with imatinib in patients in the HN-PNP-LNS between 2006 and 2011, respectively.

**Material and methods:** retrospective and observational, transversal and descriptive method in 34 patients with CML, the main survey instrument data sheet, previously validated.

**Results:** In the Service of Hematology HN-PNP-LNS between January 2006 to December 2011, 34 case histories of patients with chronic myeloid leukemia reserved. The average age was  $46.4 \pm 10.3$  years, with equal or less than 50 years were 23 patients (67.65%). Males predominated in a ratio of 1.42 / 1. We note that 30 patients (88.25%) debuted in chronic phase. The average peripheral blood hematological behavior at diagnosis ( $n = 30$ ), the average blast percentage was 1.8% 0-5. The percentage of eosinophils was 2.5 from 0.7, to diagnosis.

The average percentage of basophils at diagnosis was 1-20% 8.8, we present the hematologic response to the 06 months of treatment at different stages of the disease; so, in the chronic phase 70% obtained a complete hematologic response (CHR). In other words, 100% of patients in chronic phase achieved some degree of hematologic response, while in the accelerated phase, none achieved complete hematologic response. At 12 months, we found that most patients achieved hematologic response remains to the 06 months; that is, 75.85% in chronic phase remains RHC and 100% 04 cases in accelerated phase remains RHP. In relation to the cytogenetic response at 12 months of treatment with imatinib, only in 3 cases (9.30%) complete cytogenetic response (CCyR) was achieved; 48.40% obtained the highest response (complete plus partial response).

**Conclusions:** Treatment with Imatinib in the initial dose of 400 mg / day, is currently the treatment of choice for Ph + CML in FC, cytogenetic and molecular, as never had been obtained with previous treatments. The average age of this population was  $46.4 \pm 10.3$  years and male predominance. The hematologic response at 06 and 12 months phase CML patients with imatinib was complete in the chronic phase in 70% and 75.85% respectively cytogenetic response at 12 months was complete in 48.40% of cases. By administration of imatinib no significant side effects occurred.

**Key:** CML, imatinib response.

# 1. INTRODUCCIÓN

La leucemia mieloide crónica es la primera forma de leucemia en ser reconocida como una entidad separada dentro de las neoplasias mieloproliferativas crónicas y es definida como una proliferación clonal cuyo linaje es la célula madre pluripotente.<sup>1,2</sup>

La leucemia mieloide crónica (LMC) se caracteriza por presentar una anomalía citogenética, en el 95% de los pacientes, el cromosoma Philadelphia (Ph1) que resulta de la translocación recíproca entre los brazos largos del cromosoma 9 y el 22. Esta translocación produce la transferencia del oncogén Abelson del cromosoma 9 al 22 en la región donde se encuentra el gen BCR. Esto resulta en un gen de fusión BCR-ABL y en la producción de una proteína anormal con acción tirosin-quinasa aumentada.<sup>3-5</sup>

Los pacientes con LMC Ph1-negativos tienen peor respuesta al tratamiento y supervivencia más corta, los que presentan el gen BCR/ABL tienen pronósticos equivalentes a los Ph1-positivos.<sup>4-6</sup>

El tratamiento de primera línea de la LMC en fase crónica es polémico y tema de investigación activa. El único tratamiento curativo de la LMC para más de la mitad de los pacientes es el trasplante alogénico de médula ósea.<sup>7,8</sup>

Muchos pacientes no reúnen las condiciones para este método, por la edad, el terreno o la ausencia de un donante. Por otra parte, la mortalidad relacionada con el tratamiento es del orden de 15% a 30%.

Con el interferón alfa<sup>9,10</sup> aproximadamente 10% a 20% de los pacientes, tiene una respuesta citogenética completa y se logra mejorar la expectativa de vida.

El Imatinib, inhibidor específico de la tirosin–quinasa del BCR/ABL, produce una respuesta citogenética completa en 80% de los pacientes en primera línea, con muy pocos efectos secundarios.<sup>11</sup> No existen datos hasta el momento sobre la durabilidad de esta respuesta ni de la eficacia del interferón alfa o trasplante alogénico después del fracaso del Imatinib. La mayoría de los pacientes que responden completamente presentan persistencia del BCR/ABL, por RT-PCR.<sup>12-14</sup>

Con la Hidroxiurea sólo se logran respuestas hematológicas, pero se puede conseguir un rápido descenso de la leucocitosis, se puede usar en situaciones de urgencia.<sup>15</sup>

No se recomienda el uso del Busulfán como tratamiento, reservándose únicamente para los regímenes condicionantes en el alo–TPH.<sup>16</sup>

Las técnicas de aféresis pueden usarse como medidas de soporte, para disminuir el riesgo del síndrome de lisis tumoral.

Bajo estas conceptualidades, pretendemos desarrollar un estudio descriptivo sobre la LMC y su resultado al tratamiento en el servicio de Hematología del HP-PNP Luis N. Sáenz.



## 2. PLANEAMIENTO DEL ESTUDIO

### 2.1 Planteamiento del Problema. Formulación

#### Problema Principal

¿Cuál es el comportamiento de la Leucemia Mieloide Crónica (LMC) y su respuesta al tratamiento con Imatinib en pacientes tratados en el Hospital Nacional PNP Luis N. Sáenz (2006-2011)?

### 2.2 Antecedentes del Problema

#### *Antecedentes Internacionales*

**Palma T. y asociados (2008)**, en Respuesta Citogenética en la terapia con Imatinib en LMC refieren que la LMC se caracteriza por un t (9; 22) o cromosoma Filadelfia que resulta en un gen de fusión BCR/ABL, cuyo producto es una proteína con acción tirosina/kinasa, responsable de la transformación leucémica. El objetivo de estudio fue evaluar la respuesta citogenética a la terapia con Imatinib en pacientes con LMC según fase, según el tiempo de evolución previo al inicio de la terapia y según la presencia o no de la evolución clonal al inicio de la terapia en 32 pacientes adultos (25-80 años) y de ambos sexos donde en 26 casos (81%) estuvieron en fase crónica y 06 en fase acelerada (19%). Los resultados analizados **concluyen:** Existe una tendencia a mejor respuesta según la fase de inicio de terapia. Se observó diferencia significativa en la respuesta si la terapia se inicia precozmente. La presencia de EC, no influye en la respuesta citogenética ni en la sobrevida.<sup>19</sup>

**Moreno García AL** en: Respuesta de los pacientes con Leucemia Mieloide Crónica a tratamiento con Imatinib, realiza un estudio de revisión de casos en pacientes con LMC para establecer el comportamiento y la respuesta de los pacientes con LMC al tratamiento con Imatinib en 26 casos post criterios de selección muestral. La respuesta hematológica según los hallazgos del frotis de sangre periférica al momento de hacer el mielograma al tratamiento con Imatinib, fue de 86.6% (n=13). La respuesta citogenética a los 7-10 meses fue completa en el 57.1% (n=8), parcial en el 7.1% (n=1) y no respuesta al Imatinib en el 35.7% (n=5) de los pacientes. El autor **concluye:** Llama la atención la pobre evidencia encontrada, a pesar de iniciar con una población de 156 pacientes el solo poder trabar con 26 casos, debido a los criterios de selección del estudio. Las pérdidas o exclusión se deben a la falta de seguimiento del tratamiento, en gran mayoría por la falta de autorización de la EPS en la realización del cariotipo y al suministro del Imatinib por no estar incluidos en el POS. El desinterés de la parte administrativa es el responsable de que a pesar de la evolución terapéutica durante la última década en Colombia, esta enfermedad representa con problema de gran magnitud.<sup>20</sup>

**Gómez D. y Tarín L.** en: Tratamiento de la Leucemia Mieloide Crónica en fase crónica: Una perspectiva mexicana, señalan que el tratamiento de la LMC, ha evolucionado con gran rapidez desde los inicios relativamente modernos cuando contábamos con el Busulfán, hasta pasar por la Hidroxiurea, el interferón y el trasplante alogénico de células hematopoyéticas. El Imatinib causó una verdadera revolución en esta enfermedad y es el medicamento más utilizado en el mundo. Existe evidencia que sugiere que algunos pacientes pueden curarse. La aparición de nuevos agentes como desatinib, nilotinib o besutinib, hacen más interesante el

campo de tratamiento de esta leucemia, porque son más potentes y eficaces. El trasplante no ha desaparecido, pero se utiliza en forma más selecta y con métodos no mieloablativos. En el mundo en desarrollo es necesario optimizar los recursos y para ello, deben diseñarse estudios prospectivos para evaluar diversas alternativas adaptables a nuestra sociedad y economía.<sup>21</sup>

**Monzón y otros (2007)** en: Miselato de Imatinib como alternativa terapéutica en la fase crónica de la Leucemia Mieloide Crónica, refieren que conocimiento de los mecanismos moleculares involucrados en la patogenia de la leucemia mieloide crónica, posibilitó el desarrollo de agentes terapéuticos dirigidos a blancos específicos. El mesilato Imatinib (ST1-571), constituye el prototipo de tales fármacos y ha demostrado poseer una acción antileucémica tal, que se ha convertido en un lapso relativamente breve, en la droga de primera línea para el tratamiento de la leucemia mieloide crónica. En este trabajo, se presentan los principales aspectos sobre este fármaco comunicados durante los últimos 5 años en artículos indexados a la base de datos MEDLINE, en relación a: 1. Antecedentes de su obtención, fases de su investigación experimental y aprobación farmacológica, 2. Los criterios para evaluar su efectividad, 3. Dosis recomendadas, 4. Los factores de la respuesta a la terapéutica asociados a valor pronóstico, 5. El surgimiento de resistencia y las opciones para solucionarla y 6. Sus principales efectos colaterales.<sup>22</sup>

**Rodríguez M. y asociados (2007)** en: Leucemia Mieloide Crónica en crisis, refieren que la Leucemia Mieloide Crónica es una enfermedad con comportamiento bifásico o trifásico. El 90% de los pacientes debutan en fase crónica, 50% son asintomáticos al diagnóstico. Un porcentaje con enfermedad crónica desarrollan en tiempo variable una enfermedad más agresiva definida por un período intermedio y

crisis blástica. Se diagnostica al encontrar más del 20% de blastos en médula ósea, 30% en sangre periférica o enfermedad extramedular. El pronóstico es pobre, al lograr respuesta completa con una mediana de supervivencia de 3-12 meses, independiente del fenotipo. El 50% de los pacientes tendrán una mieloide, 25% linfocítica y otro 25% fenotipo indiferenciado. Un grupo de expertos clínicos de Bogotá-Colombia, revisaron la mejor evidencia sobre diagnóstico y tratamiento. La información se obtuvo de búsquedas estructuradas y varios registros de experimentos clínicos en curso. Se incluye conclusiones y recomendaciones para la toma de decisiones basadas en la mejor evidencia.<sup>23</sup>

En nuestro país epidemiológicamente, no son frecuentes los estudios relacionados a la Leucemia Mieloide Crónica. Hemos localizado el estudio de:

#### ***Antecedentes Nacionales***

**Llimpe Mirna, Y. (2007)**, en: Alteraciones citogenéticas en Leucemia Mieloide Aguda, tiene por objetivo caracterizar las alteraciones citogenéticas encontradas en muestra de médula ósea de pacientes adultos diagnosticados con Leucemia Mieloide Aguda subtipo M2 (FAB) por medio de la citogenética convencional y molecular y evaluar su concordancia con los resultados obtenidos mediante el inmuno fenotipo y morfología, en 20 casos desde Enero del 2004 a Diciembre del 2005. Los resultados obtenidos **concluyeron** en que los cariotipos encontrados son: cariotipo normal (46, XX ò 46 XY), cariotipos con alteraciones citogenéticas principalmente con la t (8; 21) observado mediante la citogenética convencional en el 45% de los casos. El 25% de ellos presentaron adicionalmente pérdidas de cromosoma sexual. Se encontró además, la t (1; 21,8) donde participan 3 cromosomas (1, 21,8). La técnica de FISH, permitió evaluar la presencia de la t (8; 21) en muestras de médula ósea en estos pacientes adultos, tanto en metafase como en interfase.<sup>17</sup>

**Fernández Iván (2005)** en: Respuesta citogenética hematológica al Imatinib en pacientes con LMC, realizan un estudio retrospectivo, transversal y descriptivo en 59 historias clínicas de pacientes con tratamiento de LMC por más de 12 meses. Los resultados obtenidos permiten **concluir** que el Imatinib logra una respuesta hematológica y citogenética en nuestros pacientes en menor proporción que los reportes internacionales. Entre las posibles causas asociadas estarían el índice de riesgo intermedio o alto debut, inicio del tratamiento en fase crónica tardía o en la fase acelerada y suspensión del medicamento o intermitencia del mismo.<sup>18</sup>

## **2.3 Marco Teórico**

### **Leucemia Mieloide Crónica**

#### **Pautas de diagnóstico en LMC<sup>24</sup>**

1. Historia clínica y examen completo.
2. Hemograma con lámina periférica: anemia generalmente normocítica normocrómica, hiperleucocitosis con mielema cuantificada por lámina periférica, el porcentaje de blastos define la fase de la enfermedad. Plaquetas aumentadas, normales o disminuidas.
3. Mielograma: con cuantificación porcentual de blastos y promielocitos.  
En general se observa hiperplasia granulocítica. Relación G/E aumentada.
4. BMO. Se recomienda obtener un cilindro de hueso esponjoso de 10 a 20 mm de longitud de la espina iliaca postero–superior con un trocar afilado para impedir la fragmentación y desplazamiento del hueso trabecular y asegurar que el parénquima hematopoyético permanezca en las cavidades medulares. Fijación en líquido de Bouin, fijador en base a ácido pícrico, que permite una buena fijación y una buena decalcificación del material. Inclusión en parafina y

obtención de cortes finos de 1 a 2 micras de espesor. Las técnicas de tinción standard recomendadas son: Hematoxilina–Eosina, Giemsa, Reticulina, Perls y PAS. Si se requiere, el material procesado de esta manera es pasible también de estudio inmunohistoquímico.

La BMO es útil para:

- Apoyar el diagnóstico de LMC y excluir otros diagnósticos diferenciales.
- Poner en evidencia acúmulos focales de blastos.
- Evaluar la fibrosis medular.
- Aportar datos pronósticos en la clasificación de pacientes con LMC Ph+ fase crónica.
- Valorar los efectos del tratamiento.

**Apoya el diagnóstico de LMC y excluye otros diagnósticos diferenciales.**

La BMO puede sugerir el diagnóstico de LMC fase crónica cuando presenta las siguientes características histomorfológicas:

- Médula ósea hiper celular (95% de los casos) sin representación prácticamente del tejido adiposo con casi 100% de tejido hematopoyético.
- Hiper celularidad a expensas de hiperplasia de la serie granulocítica.
- Aumento de las capas de células granulocíticas inmaduras a nivel periosteal y perivascular (normalmente son 2 a 3 capas de células inmaduras, mientras que en la LMC llegan a ser 5 a 10 capas).
- Dicha serie granulocítica presenta maduración conservada hacia el centro del espacio medular.
- Puede acompañarse de aumento de la serie megacariocítica. Los megacariocitos son pequeños, hipolobulados, con tendencia a

agruparse en la región central intertrabecular cerca de los sinusoides medulares.

- El componente eritroide puede ser normal, estar disminuido o más raramente aumentado.
- Presenta fibrosis reticulínica en un porcentaje no despreciable al inicio de la enfermedad.

Su valoración en el momento del diagnóstico tiene significancia pronóstica. Estas características histomorfológicas de la fase crónica de la enfermedad permiten hacer diagnóstico diferencial con: reacciones leucemoides, LMC atípica, LMMC, LNC y con otros SMPC (PV, TE, MMA).

#### **Pone en evidencia acúmulos focales de blastos.**

Acúmulos focales de blastos pueden pasar inadvertidos en el aspirado de médula ósea. La fase blástica de la LMC puede ser focal y sólo puede reconocerse por la evaluación de la BMO.

#### **Evaluación de la fibrosis medular.**

La frecuencia de mielofibrosis al diagnóstico de LMC varía en la literatura de 15 a 65%. La mielofibrosis reticulínica manifiesta y la fibrosis colagénica presentan un pronóstico desfavorable, sin embargo por estudios de morfometría se demostró que ya la mielofibrosis temprana o mínima se asocia con menor supervivencia.

#### **Aporta parámetros histológicos como factores pronósticos en el diagnóstico de LMC.**

*Kvasnicka y col, 2001*<sup>25</sup> propusieron un nuevo sistema de score pronóstico para pacientes con LMC Ph+ fase crónica. Los aspectos morfológicos más

importantes en la BMO como parámetros pronósticos en todos los grupos de riesgo e independientes del tratamiento, son:

- **Mielofibrosis:** es uno de los aspectos morfológicos más importantes. Tiene correlación con pronóstico y sobrevida independiente de los regímenes terapéuticos utilizados. Las fibras de reticulina se ponen en evidencia por técnicas de impregnación argéntica y las de colágeno por técnicas de tricrómico. El aumento de las fibras argirofílicas se asocia a peor pronóstico. Análisis de multivariantes enfatizan que no solamente la fibrosis manifiesta se correlaciona con mal pronóstico, sino que un aumento borderline de fibras de reticulina (score 1) refleja estadios más avanzados de la enfermedad y se asocia con menor sobrevida.
- **Precursores eritroides nucleados de la médula ósea:** la disminución de la cantidad de precursores eritroides refleja la expansión de la masa celular granulocítica leucémica y la progresión de la enfermedad. La marcación con un anticuerpo monoclonal dirigido contra la glicoforina C, polipéptido de membrana presente en los eritrocitos y sus precursores y la morfometría demuestran una disminución significativa del linaje eritroide en aproximadamente un tercio de los pacientes con LMC Ph+ fase crónica, comparado con BMO normales. Si se utilizan sistemas de graduación semicuantitativos, una desviación de la relación mielo /eritroide (M/E) a un valor de 10–12: 1 en la BMO, es indicador de mal pronóstico. Existe correlación entre una marcada disminución de la eritropoiesis medular, estados más avanzados de la enfermedad y disminución significativa de la sobrevida.



- **Megacariocitopoiesis:** dada la correlación biológica y funcional de la fibrosis y los megacariocitos, éstos también tendrían un valor pronóstico. En la literatura existen datos controversiales en relación al impacto pronóstico del número de megacariocitos. La LMC Ph+ subtipo megacariocítica evoluciona más frecuentemente a una forma mielofibrótica reticulínica y colagénica, condicionando un curso pronóstico desfavorable. Se puede utilizar la inmunomarcación con un anticuerpo monoclonal (CD61–glicoproteína antiplaquetaria IIIa) para identificar los megacariocitos, promegacarioblastos, megacarioblastos y microformas anormales. Estos elementos pueden cuantificarse por métodos morfométricos. El aumento de más de 60–70 megacariocitos/ mm<sup>2</sup> se asocia a peor pronóstico.
- **Células de pseudo–Gaucher:** constituyen uno de los parámetros histológicos en médula ósea que se consideran de buen pronóstico y posibles indicadores de mayor sobrevida. Las células de pseudo–Gaucher son macrófagos modificados que presentan en su citoplasma restos de células fagocitadas. Se ponen en evidencia por las características de su citoplasma fibrilar birrefringente ó el patrón estriado del citoplasma con técnica de PAS. Los resultados analizados en la literatura con respecto al impacto pronóstico de las células de pseudo–Gaucher son ambiguos. La frecuencia con que aparecen en médula ósea de pacientes portadores de LMC Ph+ es mucho mayor de lo que se cree, según algunos autores como **Busche G y col, 1997**,<sup>26</sup> su frecuencia puede llegar a alrededor del 70%. Esto hace dudar de su importancia pronóstica.

### **Valora los efectos del tratamiento.**

El patólogo debe conocer los antecedentes del tratamiento realizado.

Los patrones histológicos no son estables y cambian en el curso de la LMC por la propia evolución de la enfermedad y por efectos del tratamiento. Estos cambios a nivel de la BMO ocurren relativamente temprano. Destacando las modalidades terapéuticas más importantes podemos resaltar los siguientes puntos:

- Interferón: la monoterapia con interferón en LMC tiene un efecto fibrogénico sobre la médula ósea y éste aparece alrededor de los 6 meses del comienzo del tratamiento. En pacientes con tratamiento prolongado con interferón no debe interpretarse la mielofibrosis como un signo de fase acelerada. Asimismo existe aumento del número de megacariocitos.
- Imatinib: los cambios que produce a nivel de la médula ósea son, normalización de la eritropoiesis, marcada reducción de la granulopoiesis, disminución significativa del número de megacariocitos con reaparición de formas de tamaño normal y disminución significativa de la mielofibrosis en pacientes con fibrosis inicial.
- Trasplante de médula ósea (TMO): la presencia de fibrosis empeora el pronóstico, enlentece la reconstitución de la hematopoyesis y aumenta el tiempo en adquirir independencia de la transfusión. En el periodo inicial (9 a 30 días post-TMO) hay una regresión de la fibrosis, a largo plazo (3 meses post-TMO) estos pacientes tienen tendencia a desarrollar un estadio más fibrótico en áreas de reconstitución hematopoyética. El aumento de las fibras de reticulina en el periodo post-TMO temprano se correlaciona con enfermedad de injerto versus huésped (GVHD) aguda

severa. Se observó una correlación significativa entre la fibrosis, la disminución de los precursores eritroides, el número de megacariocitos y el número de macrófagos calculados por área de tejido hematopoyético en post-TMO con el tiempo de recuperación de la hematopoyesis y el tiempo para independizarse de la transfusión.

### **Estudio citogenético.**

El estudio citogenético (EC) aporta elementos de valor diagnóstico y pronóstico, permitiendo asimismo la evaluación de la respuesta a las diferentes modalidades terapéuticas. Los pacientes portadores de LMC, tienen en el 90–95% de los casos, un cromosoma del par 22 de tamaño inferior al normal denominado cromosoma Philadelphia (Ph). Esta anomalía detectada en la década del 60 mediante técnicas de coloración estándar, fue considerada inicialmente como una simple delección del par 22 por **Nowell y Hungerford (Science 1960)**. La mayor precisión de las técnicas de bandeo cromosómico, permitió establecer a **J. Rowley (Nature 1973)**,<sup>27</sup> que esta anomalía cromosómica específica, era el resultado de la translocación recíproca entre los pares 9 (a nivel del brazo largo banda 34 9q34) y 22 (brazo largo banda 11, 22q11) t (9; 22) (q34; q11). Lleva el nombre de la ciudad en la que fue descrita y fue la primera alteración cromosómica asociada a una patología neoplásica, confirmando la hipótesis de T. Boveri, en cuanto a la relación existente entre alteración genética y desarrollo neoplásico.

Se estableció más tarde la presencia del cromosoma Philadelphia en un bajo porcentaje de leucemias agudas linfoides y excepcionalmente en leucemias agudas mieloides. Los hallazgos citogenéticos guiaron los estudios moleculares hacia los puntos de ruptura involucrados.

Ello permitió identificar los genes allí ubicados: a nivel 9 q34 el gen de la leucemia murina de Abelson (ABL) y localizado en 22q11 el denominado BCR por break cluster región. La t (9; 22) lleva a la yuxtaposición de los genes antes mencionados, produciéndose un gen quimérico denominado BCR–ABL. El mismo codifica una proteína con actividad tirosin–quinasa alterada, quien juega un rol fundamental en la etiopatogenia de la leucemia mieloide crónica.

### **Variantes del Cromosoma Philadelphia**

Alrededor de un 5% no presentan el Ph clásico sino, variantes del cromosoma Ph simples o complejas. Las simples son aquellas en donde la translocación se produce entre el cromosoma 22 y un par diferente al 9, ej.t (17; 22) (p13; q11). Las complejas son aquellas en las cuales junto con los pares 9 y 22 un tercer cromosoma participa del reordenamiento t (2; 9; 22) (p23; q34; q11).

En un 5% de los pacientes el estudio citogenético no logra establecer la presencia del cromosoma Ph. Dada la implicancia diagnóstica es fundamental el análisis molecular del gen quimérico BCR–ABL. La negatividad a este nivel, plantea el diagnóstico diferencial con otras entidades clínicas, entre ellas LMMC.

### **Evolución Clonal**

Durante la evolución hacia la fase acelerada de la enfermedad, nuevas alteraciones cromosómicas se asocian al cromosoma Ph en el 75% al 80% de los casos, las mismas preceden en varios meses a las manifestaciones clínicas y hematológicas. De acuerdo a la frecuencia del tipo de anomalías asociadas, se ha reconocido la existencia de 2 rutas denominadas: ruta mayor y menor.

En la ruta mayor observada en un 70% de los casos, se pueden detectar la trisomía del par 8, +8 (11%), el isocromosoma 17, i (17q) (12%) y la duplicación del

Ph, +Ph (15%). Incluida también en la ruta mayor con una frecuencia muy inferior (1%) se encuentra la trisomía del par 19, +19.

La ruta menor está constituida por la pérdida del cromosoma Y, la monosomía del par 7 (-7) la monosomía del par 17 (-17) y la trisomía de los pares 17 y 21 (+17) (+21). Como única anomalía estructural, forma parte de este grupo la translocación entre los pares 3 y 21, t (3; 21) (q26; q22).

La ausencia de enfermedad y la sobrevida libre de enfermedad se mide por el patrón de respuesta citogenética en médula ósea respuesta citogenética completa (RCC) 0% Ph+; respuesta citogenética mayor (RCMa) menos de 35% Ph+ y respuesta citogenética menor (RCMe) persistencia entre 36-65% Ph+). Se recomienda que los estudios CG se realicen, hasta que se logre la RCC, cada 6 meses. Luego de lograda la RCC se sugiere utilizar la técnica de FISH como complementaria para confirmar la ausencia del cromosoma Ph.

### **Estudio molecular por PCR**

En el momento del diagnóstico se debe realizar en forma simultánea el estudio citogenético y molecular. El ensayo molecular no requiere la presencia de células en división y puede ser realizado tanto en muestras de sangre periférica como médula ósea con resultados equivalentes. Permite la identificación de la expresión del gen BCR-ABL y sus isoformas variantes (e1a2, b2a2/b3a2, e19a2) contribuyendo: al diagnóstico diferencial de LAL Ph (+), LNC o LMC y a identificar el 5% de los pacientes BCR-ABL (+) con cariotipo normal. La caracterización molecular del clon anómalo en el inicio de la patología es fundamental también para la evaluación de la ERM durante el seguimiento. Se debe considerar realizar en sangre periférica la determinación de delaciones en el cromosoma derivado, 9q (+),

mediante FISH y establecer los niveles de transcrito BCR–ABL presentes en la muestra al debut mediante PCR cuantitativo.<sup>27</sup>

### **Seguimiento y evaluación terapéutica**

La evaluación de ERM en la LMC permite la detección de recaídas precoces y con ello la rápida intervención terapéutica. Debe realizarse en sangre periférica cada 6 meses mediante RT–PCR (PCR cualitativo) o Q–PCR (PCR cuantitativo). La cuantificación de transcritos BCR–ABL en SP y MO ha demostrado resultados similares y una buena correlación de ambos. Estudios recientes han mostrado el valor del Q–PCR en predecir un buen pronóstico en aquellos pacientes que mostraron una reducción del contenido leucémico mayor de 3 log (respuesta molecular mayor). En cuanto a su valor predictivo de recaída los datos preliminares sugieren una correlación positiva si bien se requieren estudios con un mayor número de pacientes para establecer conclusiones válidas.<sup>28</sup>

### **Imatinib**

Medicamento que se usa para tratar diferentes tipos de leucemia y otros cánceres de la sangre, tumores del estroma gastrointestinal, tumores de la piel llamados dermatofibrosarcomas protuberantes y una afección poco frecuente llamada mastocitosis sistémica. También está en estudio para el tratamiento de otros tipos de cáncer. El mesilato de Imatinib bloquea la proteína que produce el oncogén bcr/abl. Es un tipo de inhibidor de la tirosina cinasa. También se llama Gleevec y STI571.

Se ha descrito un grupo de pacientes que desarrollan resistencia al tratamiento con Imatinib. Esta puede ser primaria (previa a la exposición al Imatinib)

o secundaria (post-exposición) siendo los mecanismos de resistencia la amplificación genómica, sobre-expresión de BCR/ABL, mutaciones puntuales en el dominio tirosinquinasa del Abl. Estas mutaciones son poco frecuentes en fase crónica (FC) y su incidencia aumenta significativamente en estados avanzados de la enfermedad y con el aumento del transcrito BCR-ABL post-remisión. Por ello se aconseja investigar la presencia de las mutaciones asociadas a la resistencia pretratamiento para conocer la línea de base y predecir pacientes con alto riesgo de recaída. Durante el tratamiento en los casos con resistencia clínica o respuesta inadecuada al Imatinib se sugiere analizar principalmente las mutaciones que afectan el dominio kinasa del Abl (P loop y T315) que son las más comunes y de mal pronóstico.<sup>29</sup>

## **Opciones de tratamiento**

### **LMC en fase crónica**

La LMC fue descrita por Bennett, Virchow y Craigie, en 1845 y desde esa fecha, se han utilizado distintas modalidades terapéuticas. Durante años se empleó la irradiación esplénica, el busulfán o la hidroxiurea. En la década de 1970 se introdujo el trasplante alogénico de médula ósea como tratamiento de elección en aquellos pacientes que tenían un donante histocompatible. La introducción del interferón, a mediados de la década de 1980, constituyó el tratamiento estándar para aquellos pacientes que no tenían un donante histocompatible. El interferón demostró prolongar la sobrevida y respuesta citogenética completa o mayor en 10–38% de los casos.<sup>1, 2</sup>

El descubrimiento del gen de fusión BCR–ABL, su actividad tirosin–quinasa y la demostración de que constituía el único evento patogénico en el desarrollo de la LMC, condujo a la búsqueda de un fármaco que actuara a nivel molecular. La actividad del transcripto BCR – ABL se definió como blanco de acción terapéutica. El STI571 o mesilato de Imatinib, actúa inhibiendo en forma competitiva la fosforilación de quinasas: BCR – ABL y al receptor del factor de crecimiento plaquetario. El mecanismo de acción del Imatinib es unirse al receptor del ATP en la molécula del BCR – ABL, impidiendo la fosforilación de los residuos de tirosina de ese transcripto y de otras proteínas. Estudios preclínicos revelaron que el Imatinib inhibe específicamente la población de células proliferantes que expresan BCR– ABL, in vitro e in vivo.<sup>3</sup> Se ha demostrado su actividad en todas las fases de la LMC, pero el mayor número de respuestas estables se ha observado en la fase crónica.<sup>4-8</sup>

El Instituto Nacional del Cáncer 2005, refiere que el Imatinib inhibe la oncoproteína BCR/ABL. En 454 pacientes con LMC en fase crónica resistentes al interferón (INF), el Imatinib indujo respuestas citogenéticas en 60% de los pacientes y respuesta hematológica completa en 95%. El 89% no evolucionaron a fase acelerada o blástica con un seguimiento medio de 18 meses.<sup>30</sup> [Nivel de prueba: 3iiiDiii] En 261 pacientes con LMC en fase crónica, resistentes al INF que fueron tratados con Imatinib, con un seguimiento medio de 45 meses, 26%, presentaron a 4 años negativización del BCR/ABL por RT–PCR. [Nivel de prueba: 3iiiDiii].

Hasta que no se realicen estudios aleatorios, no se sabrá claramente si la dosis acrecentada dará como resultado respuestas más prolongadas o ventajas de supervivencia.



## **Tratamiento de primera línea<sup>24</sup>**

### **Seguimiento**

Los pacientes en tratamiento con mesilato de Imatinib a la dosis de 400mg/d en fase crónica deben seguirse con control clínico y hemograma seriado semanal hasta la estabilización de los recuentos, luego de la remisión hematológica completa (RHC) cada 2 o 4 semanas y posteriormente a la RCC cada 4 o 6 semanas. Se tiene que asociar en forma semanal por 4 semanas funcional y enzimograma hepático y luego mensual.

A los 3 meses de iniciado el tratamiento se debe evaluar la evolución. Si el paciente está en remisión hematológica completa (RHC) se continúa con Imatinib a la dosis de 400 mg/d y se reconsidera nuevamente a los 6 meses.

Si no existe RHC o en casos de recaída hematológica se plantea realización de TMO, si es pasible del mismo o se introduce en estudios clínicos. Si no es pasible de TMO o de entrar en estudios clínicos, se aumenta la dosis de Imatinib a 600–800 mg/d, si lo tolera, o pasa a tratamiento con interferón alfa + citarabina.

A los 6 meses se debe realizar: estudio citogenético en médula ósea. Si hay RCC se realiza estudio molecular por PCR en sangre periférica estableciendo el nivel mínimo de detección de la técnica (cuando esté disponible, este último será sustituido por PCR cuantitativo (PCR en tiempo real).

Si existe respuesta citogenética RCMA o RCC, se puede continuar con igual dosis de Imatinib. En caso de RCMA se puede aumentar a 600–800 mg/d, según tolerancia.

Si no existe respuesta citogenética o está en recaída, se puede introducir en estudios clínicos, aumentar la dosis a 600–800 mg/d, según tolerancia, iniciar tratamiento con IFN alfa + Citarabina, o realizar TMO si es posible del mismo.

A los 12 meses se repite el estudio citogenético en médula ósea.

Si se logra RCC continúa en tratamiento con Imatinib y se realiza estudio molecular en sangre periférica aclarando nivel de detección mínimo.

Si hay RCMA, se aumenta la dosis de Imatinib a 600–800 mg/d según tolerancia, o se continúa con la misma dosis hasta los 18 meses, o se realiza un TMO, o entra en estudios clínicos.

Si tiene RCMe o está en recaída citogenética, se realiza TMO, se introduce en estudios clínicos, o continúa en tratamiento con Imatinib 800 mg, tratando de mantener la remisión hematológica.

### **LMC en fase acelerada**

Recomendación: En fase acelerada, se recomienda aumentar la dosis de Imatinib a 600–800 mg/d si tolera, TMO en fase acelerada o en 2da fase crónica, o introducirlo en estudios clínicos.

### **LMC en fase blástica**

Recomendación: en crisis blástica, se debe realizar mielograma con inmunofenotipo por citometría de flujo. Si no es posible este estudio se realizará citoquímica con estudio de peroxidasa y TdT, para determinar si los blastos son mieloides o linfoides. Se efectuará estudio citogenético con fines pronósticos. El tratamiento se orientará según el inmunofenotipo o la citoquímica, realizando el tratamiento acorde a LAM o LAL, se puede emplear o asociar Imatinib si no lo recibió previamente o introducir al paciente en estudios clínicos.

## **Criterios de respuesta hematológica y citogenética<sup>24</sup>**

### **Respuesta hematológica completa (RHC)**

Normalización del hemograma con leucocitosis  $< 10.000 \times 10^9/L$ .

Plaquetas dentro de rango normal.

Ausencia de elementos inmaduros, promielocitos, mielocitos o blastos en sangre periférica.

Ausencia de síntomas o signos de la enfermedad con desaparición de esplenomegalia palpable.

### **Respuesta hematológica parcial (RHP):**

Presencia en el hemograma de células inmaduras (blastos, promielocitos o mielocitos).

Descenso del recuento plaquetario  $< 50\%$ , con relación al recuento pre tratamiento, pero superior a  $450.000 \times 10^9/L$ .

Persistencia de esplenomegalia con  $< 50\%$  respecto al tamaño pre tratamiento.

### **Respuesta citogenética (RC):**

El estudio citogenético permite evaluar la respuesta al tratamiento estableciendo el porcentaje de células Ph<sup>+</sup>. Así se establece los siguientes grupos:

Respuesta nula (RCN)	persistencia de más de 95% Ph <sup>+</sup>
Respuesta mínima (RCMi)	persistencia entre 65–95% Ph <sup>+</sup>
Repuesta menor (RCMe)	persistencia de 36–65% Ph <sup>+</sup>
Respuesta mayor (RCMa)	menos de 35% Ph <sup>+</sup>
Respuesta completa (RCC)	0% Ph <sup>+</sup>

En aquellos casos en que el tratamiento logre alcanzar la negativización del cromosoma Ph mediante técnicas de citogenética clásica, debe evaluarse la

persistencia de células Ph+, mediante técnicas de mayor sensibilidad. Pueden ser utilizadas para ello:

- a) Técnicas cito–moleculares de hibridización in situ fluorescente (FISH). La utilización de sondas específicas, permite el análisis de células en metafase así como en núcleos interfásicos.
- b) Técnicas moleculares de PCR (reacción en cadena de la polimerasa).

Se ha detectado la aparición de clones Ph negativos portadores de otras anomalías citogenéticas (más frecuentemente trisomía del par 8) en el tratamiento con STI. Esto ha llevado a que, aún después de la desaparición del cromosoma Philadelphia, se evalúe citogenéticamente estos pacientes, a efectos de establecer cuales anomalías surgen y qué implicancias pronósticas pueden tener.

### **Tratamientos Condicionantes<sup>24</sup>**

Los tratamientos condicionantes clásicos para la LMC asocian altas dosis de quimioterapia e irradiación corporal total o quimioterapia sola. Uno de los más usados es busulfán y ciclofosfamida (Bu/Cy). Con estos planes se provoca una adecuada inmunosupresión para lograr el engraftment y mayor posibilidad de eliminación de células leucémicas remanentes, asociando el efecto de la quimioterapia al de GVL.

### **Recomendación Bu/Cy<sup>24</sup>**

Los regímenes semiablativos (mini–alo) se basan en el uso de regímenes condicionantes de menor intensidad, provocan una mejor tolerancia, una menor toxicidad y una menor GVHD aguda. Su objetivo es controlar la enfermedad por medio del efecto inmunológico originado por la reacción injerto versus leucemia

(GVL). Está indicado en pacientes en los cuales se espera una alta mortalidad relacionada al trasplante, ya sea por la edad u otros factores de riesgo. Con esta modalidad de trasplante en general se logra inicialmente un quimerismo parcial, transformándose en completo con la supresión de la inmunosupresión o con la infusión de linfocitos del donante (ILD).

Recomendación: pacientes en los cuales se espera una alta mortalidad relacionada al trasplante, ya sea por la edad u otros factores de riesgo.

El plan de condicionamiento de elección depende del protocolo del centro. Los regímenes más empleados son:

Bu/Cy/fuldarabina

Bu/fuldarabina

Ciclofosfamida / fludarabina/ATG

Fludarabina/melfalan

Irradiación corporal total fraccionada a dosis reducida.

### **Profilaxis de la GVHD**

La profilaxis de la GVHD depende del protocolo del centro. Se puede realizar ciclosporina con o sin metotrexate o micofenolato mofetílico entre otros.

### **Mantenimiento**

Está en estudio el uso de Imatinib como mantenimiento después de un mini-allo; se plantea que esta opción aumente la proporción de pacientes en los que se logre una remisión molecular adecuada, duradera y una posible curación.

## **2.4 Hipótesis**

Se prescinde, por ser un estudio de diseño observacional y descriptivo.

## **2.5 Objetivos del Estudio**

### **2.5.1 Objetivo General**

Conocer el comportamiento de la Leucemia Mieloide Crónica (LMC) y su respuesta al tratamiento con Imatinib, en pacientes tratados en el Hospital Nacional PNP Luis N. Sáenz (2006-2011).

### **2.5.2 Objetivos específicos**

- Conocer las características por edad y sexo de los pacientes con Leucemia Mieloide Crónica (2006-2011).
- Comprobar la respuesta hematológica completa y parcial según las fases de la LMC al tratamiento con Imatinib.
- Comprobar la respuesta citogenética completa y parcial según las fases de la LMC, al tratamiento con Imatinib.
- Determinar la frecuencia de efectos colaterales relacionados por la administración de Imatinib.
- Conocer la continuidad terapéutica que tienen los pacientes en manejo con Imatinib.
- Conocer los resultados hematológicos y citogenéticos al momento del diagnóstico y a los 6 y 12 meses de seguimiento.

### **3. MATERIALES Y MÉTODOS**

#### **Metodología**

##### **3.1 Tipo de Estudio**

Estudio de tipo retrospectivo (revisión de casos) 2006-2011.

##### **3.2 Diseño de la Investigación**

Estudio de diseño metodológico, observacional, transversal y descriptivo.

#### **Materiales**

##### **3.3 Universo y Población a estudiar**

###### **3.3.1 Universo**

Lo constituyeron todos los pacientes con Leucemia.

###### **3.3.2 Población**

Lo conformaron todos los pacientes con Leucemia Mieloide Crónica.

##### **3.4 Muestra de Estudio**

Lo constituyeron todos los pacientes con Leucemia Mieloide Crónica, diagnosticados en el Hospital Nacional PNP Luis N. Sáenz (2006-2011) que según registros del hospital fueron 34 casos, post criterios de selección muestral (criterios de inclusión/exclusión).

##### **3.5 Criterios de Inclusión**

- Pacientes con LMC atendidos y diagnosticados por Hematología clínica y citogenética y tratamiento con Imatinib más de 12 meses.

- Presencia de cromosoma Filadelfia en la citogenética t (9,22) al diagnóstico.
- Paciente con LMC en fase crónica mayor igual o mayor de 19 años y de ambos sexos.
- Pacientes de grado 0-2 de la escala ECOG.
- Pacientes que recibieron IMATINIB.

### **3.6 Criterios de Exclusión**

- Pacientes con LMC en fase acelerada o en crisis blástica.
- Pacientes con cromosoma Filadelfia negativo en el estudio Citogenética al diagnóstico.
- Pacientes con LMC y con antecedente de neoplasia distinta y con quimioterapia.
- Pacientes con LMC que no recibieron tratamiento con Imatinib.
- Pacientes con infección aguda o crónica que amerita suspensión de la Imatinib.

### **3.7 Descripción de variables**

#### **Variables Independientes**

Tratamiento de LMC.

#### **Variables Dependientes**

- Respuesta citogenética al tratamiento
- Recuento diferencial en el frotáis de sangre periférica al momento del diagnóstico.



- Efectos colaterales del tratamiento con Imatinib.
- Efectos adversos.
- Supervivencia.

#### **Variables Intervinientes**

- Edad.
- Sexo.
- Demográfico.

### **3.8 Tareas específicas para el logro de resultados**

#### **Recolección de datos u otros**

La información obtenida previamente ordenada y codificada ingresó en una Base de datos bajo el programa Word versión 2010 y Excel 2010.

Para el análisis y presentación de los resultados cuantitativos en tablas que reflejen medidas de tendencia central, así como frecuencias y porcentajes y el análisis de supervivencia total se calculó con el método de Koplan-Meier, dado el perfil descriptivo del estudio.

### **3.9 Procesamiento de datos**

De la información obtenida previamente ordenada y codificada se ingresó en una base de datos bajo el programa Word versión 2010 y Excel versión 2010.

Para el análisis y presentación de los resultados cuantitativos en tablas que reflejen medidas de tendencia central, así como frecuencias y porcentajes y el análisis de supervivencia total se calculó con el método de Koplan – Meier, dado el perfil descriptivo del estudio.

## 4. RESULTADOS

- En el servicio de Hematología del HN-PNP-LNS entre Enero del 2006 a Diciembre del 2011, se reservaron 34 historias clínicas de pacientes con Leucemia Mieloide Crónica post criterios de selección muestral.
- La edad promedio fue de  $46.4 \pm 10.3$  años, observándose que igual o menos de 50 años tenían 23 pacientes (67.65%) y mayores de 50 años, 11 casos (32.35%). Predominó el sexo masculino en una relación de 1.42/1, sobre el sexo femenino. **Cuadro 1**
- En este cuadro describimos la fase de la enfermedad previo al uso de Imatinib; así observamos que 30 pacientes (88.25%) debutó en fase crónica y el 11.75% en fase acelerada. **Cuadro 2, Gráfico 1.**
- El comportamiento hematológico promedio en sangre periférica al momento del diagnóstico ( $n=30$ ), el porcentaje promedio de blastos, fue de 1.8 con rango entre 0-5%, siendo al inicio 0.65% con rango entre 0-8%. El porcentaje de eosinófilos fue de 2.5 entre 0.7, al diagnóstico, siendo al inicio de 2.0 con rango entre 1-13. El porcentaje promedio de basófilos al diagnóstico fue de 8.8 entre 1-20% siendo al inicio de 1.58 entre 0-9%. **Cuadro 2**
- En este cuadro, presentamos la respuesta hematológica a los 06 meses de tratamiento en las diferentes fases de la enfermedad; así, en la fase crónica el 70% obtuvo una respuesta hematológica completa (RHC) y el 30% una respuesta parcial (RHP). En la fase acelerada el 75% (3/4 casos) sólo alcanza respuesta hematológica parcial, hallándose diferencia significativa con los pacientes en fase crónica ( $p=0.02$ ). Dicho de otra forma, el 100% de pacientes en fase crónica logra algún grado de respuesta hematológica, mientras que

en la fase acelerada, ninguno logró respuesta hematológica completa.

**Cuadro 3.**

- A los 12 meses, observamos que la mayoría de los pacientes mantiene la respuesta hematológica alcanzada a los 06 meses; esto es, el 75.85% en fase crónica mantiene su RHC y el 100% 04 casos en fase acelerada mantiene su RHP. Las diferencias porcentuales con el cuadro anterior se relaciona a que 03 pacientes fallecieron. **Cuadro 4.**

- En relación a la respuesta citogenética a los 12 meses de tratamiento con imatinib, sólo en 3 casos (9.30%) se lograron respuesta citogenética completa (RCC); el 48.40% obtuvieron respuesta mayor (respuesta completa más parcial); 09 casos obtuvieron respuesta citogenética menor (29.05%) y en 04 pacientes la respuesta fue mínima (12.90%). **Cuadro 5.**

Los pacientes que suspendieron el MI (67.80%) logran en su mayoría sólo respuestas citogenéticas parciales (25.80% versus 12.90%) y menores (29.05% versus 9.65%), existiendo diferencia significativa con aquellos que no lo suspendieron. El principal motivo de suspensión fue por falta de disponibilidad al momento del tratamiento y costo elevado del Imatinib.

**Cuadro 6.**

Finalmente, el 16.15% presentó efectos colaterales como náuseas, mialgias leves y leucopenia grado I (ECOG) y en un paciente trombocitopenia severa que ameritó la suspensión del Imatinib por prescripción médica. **Gráfico 2.**

## Cuadros y gráficos estadísticos

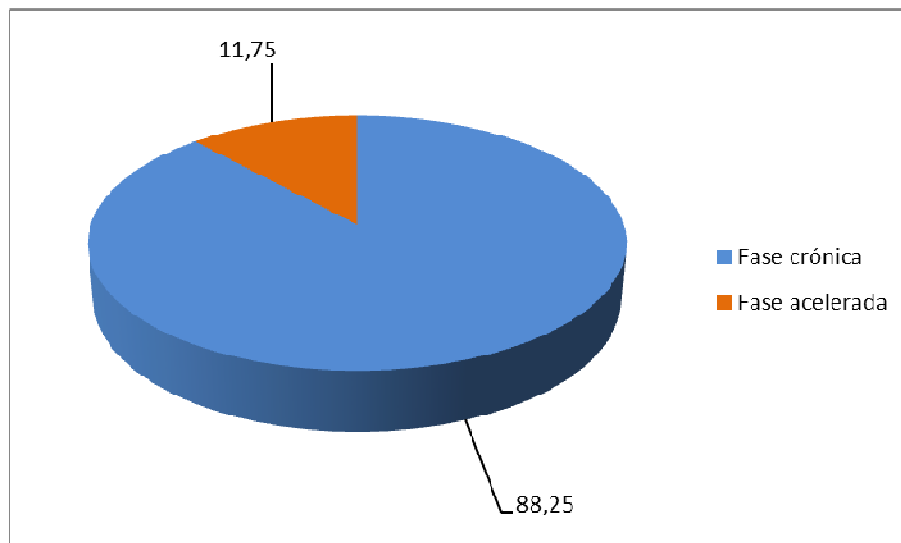
**Cuadro 1. Características demográficas de los pacientes con LMC (2006-2011)**

n=34		HN-PNP-LNS	
	n	%	X±ds
Edad promedio (años)			46.4±10.3
Grupos etáreos:			
= < 50 años	23	67.65	
> 50 años	11	32.35	
Total	34	100	
<b>Sexo:</b>			
Femenino	14	41.20	
Masculino	20	58.80	
Total	34	100	

**Cuadro 2. Debut de la Leucemia Mieloide en los pacientes de estudio (2006-2011)**

n=34		HN-PNP-LNS
Debut de la LM		n
En Fase crónica		30
Fase Acelerada		04
En Fase Blástica		0
Total		34

**Gráfico 1**



**Cuadro 3. Comportamiento de Blastos, Eosinófilos y Basófilos promedio en sangre periférica al momento del diagnóstico (2006-2011)**

n=31		HN-PNP-LNS	
Promedio hematológico	Diagnóstico	Inicio	
% de Blastos en sangre periférica			
Promedio	1.8	0.65	
Rango (mínimo-máximo)	0-5	0-8	
% de Eosinófilos en sangre periférica			
Promedio	2.5	2.0	1.0
Rango (mínimo-máximo)	0-7	1-13	0-8
% de Basófilos en sangre periférica			
Promedio	8.8	1.58	1.52
Rango (mínimo-máximo)	1-20	0-9	0-9

**Cuadro 4. Respuesta hematológica a los 06 meses, según fase de la LMC en los pacientes con Imatinib (2006-2011)**

<b>n=34</b>		<b>HN-PNP-LNS</b>			
<b>Respuesta a los 06 meses</b>	<b>Fase de la LMC</b>				<b>Valor de p</b>
	<b>Crónica</b>		<b>Acelerada</b>		
	<b>n</b>	<b>%</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	
Completa	21	70	0	--	0.02
Parcial	9	30	3	75	
No respuesta	0	--	1	25	
Total	30	100	4	100	

**Cuadro 5. Respuesta hematológica a los 12 meses, según fase de la LMC en los pacientes con Imatinib (2006-2011)**

n=31		HN-PNP-LNS			
Respuesta a los 12 meses	Fase de la LMC				Valor de p
	Crónica		Acelerada		
	n	%	n	%	
Completa	22	75.85	0	--	0.05
Parcial	07	24.15	02	100	
No respuesta	0	--	0	--	
Total	29	100	02	100	

***Fallecieron 03 pacientes***



**Cuadro 6. Respuesta citogenética a los 12 meses de tratamiento con Imatinib  
(2006-2011)**

<b>n=31</b>		<b>HN-PNP-LNS</b>	
<b>Respuesta citogenética</b>		<b>n</b>	<b>%</b>
Completa (0% Ph+)		15	48.40
Parcial (1-35% Ph+)		09	29.05
Menor (36-65% Ph+)		04	12.90
Mínima – No (66-100% Ph+)		03	9.65
Total		31	100

***Nota: 03 pacientes fallecieron durante el tratamiento.***

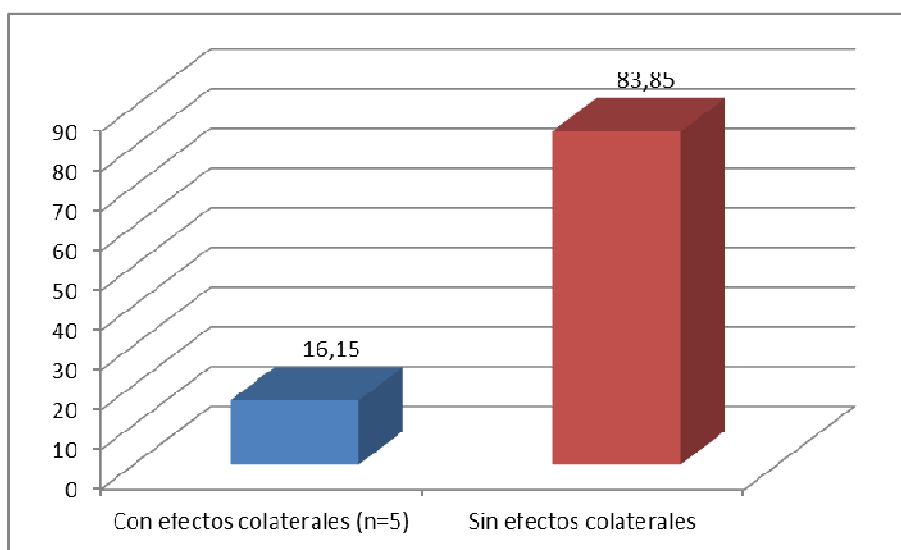
**Cuadro 7. Suspensión del Imatinib según el tipo de respuesta citogenética  
(2006-2011)**

n=31		HN-PNP-LNS			
Respuesta citogenética	Suspensión del tratamiento				Valor de p
	Sí		No		
	n	%	n	%	
Completa			03	9.65	
Parcial	08	25.80	04	12.90	0.04
Menor	09	29.05	03	9.65	0.008
Mínima	03	9.65			
No	01	3.0			
Total	21	67.80	10	32.20	

**\* Fallecieron 03 pacientes**

**Gráfico 2**

**Uso de Imatinib y Efectos Colaterales**



## 5. DISCUSIÓN

La muestra analizada incluye 34 pacientes con LMC en primera fase crónica en seguimiento por nuestro servicio de Hematología, que ha recibido tratamiento con Imatinib. El tamaño de la muestra es aparente para el Hospital de referencia como relativamente importante tratándose de centro que atiende a pacientes cautivos de la Policía Nacional del Perú.

La incorporación del Imatinib al tratamiento de la LMC Ph (+), ha cambiado de forma drástica la evolución de la enfermedad, demostrando que es capaz de bloquear la cadena de tirosincinasas sobre-activada por la oncoproteína BCR-ABL, impidiendo el progreso de la leucemia en una gran mayoría de los pacientes en fase crónica. Con estos resultados se ha convertido en la opción terapéutica de primera línea en leucemia mieloide.<sup>25,26,27</sup>

Los pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión fueron 34 con una edad promedio de  $46.4 \pm 10.3$  años, con un porcentaje de hombres de 58.80% (20 casos) y de mujeres de 41.20% (14 casos). Se inició el tratamiento con Imatinib.

El interferón-a (IFN-alfa) fue el primer tratamiento médico efectivo para la LMC que redujo e incluso eliminó el cromosoma Ph. La remisión citogenética completa o parcial se observa en 35 a 55% de los pacientes,<sup>28</sup> pero, la adicción de arabinósido de citosina al interferón-a aumentó las respuestas citogenéticas y la supervivencia de los pacientes, incrementándose la tasa de toxicidad en 26%, lo que provocó que muchos pacientes abandonaran el tratamiento.<sup>29,0</sup>

Actualmente el tratamiento inicial de la LMC es con imatinib por ser un medicamento antineoplásico con buena absorción cuando se administra por V.O. Específicamente inhibe la proteína quimérica BCR-ABL con actividad de cinasa de tirosina,<sup>27,31</sup> conociéndose su mecanismo de acción y su efectividad puede cuantificarse mediante técnicas citogenéticas.<sup>32</sup>

En este estudio observamos presentarse al debut de la ML en fase crónica en 31 pacientes (88.25%) y en fase acelerada en 03 casos (11.75%). El comportamiento hematológico promedio en sangre periférica al momento del diagnóstico de blastos fue de 1.8% entre 0-5%; el porcentaje de eosinófilos 2.5% entre 0-7% y el porcentaje promedio de basófilos 8.8% entre 1 a 20%.

## **Eficacia del tratamiento**

### **Respuesta hematológica**

Según los criterios aceptados por el grupo LEUKEMIA NET, la evaluación de la respuesta al Imatinib a los 03-06 meses de tratamiento se puede realizar únicamente mediante las respuestas hematológicas, de tal manera que todo lo que no sea alcanzar ningún grado de RH se considera fallo del tratamiento. Todos los pacientes que completaron 06 meses de la terapia con IM, 21 pacientes (70%) obtuvieron RHC. El estudio IRIS, obtuvo RHC en un 97% de los pacientes,<sup>34</sup> pero a los 03 meses de tratamiento. Respuesta parcial obtuvimos en 09 casos (30%) pero a los 12 meses, la respuesta hematológica completa fue en 22 casos (75.85%) y parcial en 07 pacientes (24.15%) versus 02 casos (100%) en fase acelerada ( $p=0.05$ ).

### **Respuesta citogenética**

La respuesta citogenética obtenida en nuestra serie por intención del tratamiento, ha

variado en función del tiempo. El número de respuesta citogenética completa (RCC) acumulados a los 12 meses ha sido de 48.40%; RCP en el 29.05%, menor en el 12.90% y mínima en 03 casos (9.65%). En estas revisiones se aprecian importantes de RCC en función de la administración de IM en primera línea o en posteriores líneas de tratamiento. En el estudio de **Kantarjian (2002)** el porcentaje de RCC en pacientes que incluían pacientes que habían sido tratados con anterioridad con IFN bien por intolerancia o por progresión, el porcentaje de RCC a los 48 meses fue de 55%.<sup>34</sup> En el estudio de IRIS, en el que se compararon pacientes tratados en primera línea con IM frente a IFN + Citarabina, la obtención de RCC fue de 69% a los 12 meses, 76% a los 18 meses y un total de 11% más, alcanzaron RCC de forma tardía.<sup>27</sup>

Los resultados de nuestra serie constatan que los porcentajes de respuestas citogenéticas completa (RCC), varían en concordancia directa con las diferencias en los tiempos previos al comienzo de la Imatinib tal como está descrito en la literatura y son peores en promedio, cuando los tiempos son más prolongados (pacientes en segunda línea terapéutica). En nuestros resultados hemos hecho especial hincapié en las respuestas citogenéticas obtenidas a los 12 meses, ya que el hecho de alcanzarla en esta fecha, se ha relacionado con mayor tasa de respuestas moleculares mayores, así como con mayor supervivencia libre de progresión.<sup>33,35,36</sup>

Así, considerando que la respuesta al IM es hoy en día el factor pronóstico de mayor importancia en la evolución de la LMC y que, una de las principales formas de evaluar esta respuesta es la obtención de la RCC a los 12 meses.

No obstante, la actitud a seguir debe ser diferente cuando se objetiva fallo al tratamiento dado que la supervivencia disminuye respecto a adquirir respuesta subóptima o respuestas óptimas. En este sentido, el estudio Iris describe además de esa SLE ya comentada del 100% para aquellos pacientes que obtienen RCC y RMM a los 12 y 18 meses, supervivencias de 95% y 98% para los que adquieren RCC, pero remisiones moleculares < Ratio 0.1 a los 12 y 18 meses, frente a supervivencias de 88 y 87% para aquellos pacientes que no obtienen RCC a los 12 y 18 meses. Señala el estudio, que en su cohorte, estas respuestas predicen la evolución de la enfermedad, tal y como lo muestran al comentar la gráfica de supervivencia. Han analizado el índice de SOKAL, hallando una correlación estadística entre sus grupos de riesgo y el tipo de respuesta obtenida a los 12 meses ( $p=0.007$ ), así como una importante correlación lineal entre el índice de SOKAL y el tipo de respuesta a los 18 meses ( $p=0.065$ ). En la literatura se observa que el índice de SOKAL predice respuestas citogenéticas y moleculares en los seres con mayor número de pacientes, independientemente de haber recibido tratamiento previo o no.<sup>33.37</sup>

En nuestra serie, encontramos un total de 09 (29.05%) de respuestas subóptimas. La evolución de éstas, al igual que en la experiencia recogida en la literatura, resulta poco homogénea: en 09 pacientes se alcanzó RMM en algún momento de la evolución, mientras que en el resto no le alcanzó e incluso en 03 casos se

objetivaron pérdidas de RCC. **LUKEMIA NET**, lo señala como un factor de riesgo hacia la progresión. El clínico avisado debería hacer un seguimiento estrecho del paciente, así como plantearse posibles estrategias terapéuticas alternativas.

El grupo de la Universidad de Oregón estudió 85 pacientes con RCC de un conjunto heterogéneo que incluía pacientes tratados en primera y segunda línea. De éstos, el 51% no alcanzó RMM en el momento de la RCC, comparándolo con aquellos que sí hicieron RMM y encontraron una ventaja en la SLE estadísticamente significativa para los pacientes que obtuvieron la RMM, así como una probabilidad 07 veces mayor para la progresión de la enfermedad para los pacientes que no obtuvieron RMM. En el análisis multivariante realizado por este grupo, el hecho de no alcanzar una respuesta molecular mayor en ningún momento de la evolución fue el único factor predictivo de progresión.<sup>38</sup>

### **Fallos de tratamiento**

En nuestra serie hemos observado 07 fallos al tratamiento, de ellos en 03 casos (9.65%) fue por pérdida de respuesta (progresión de la enfermedad). Estos datos se asemejan a los del estudio IRIS donde se pronostica y comprueba una SLP de aproximadamente el 80%, incluso para aquellos pacientes que no consiguieron respuesta citogenética parcial.

Un tema que aún se debate por algunos autores es la duración del tratamiento con Imatinib y la posibilidad de suspensión en estos pacientes. Los estudios **in vitro** sugieren que los fármacos inhibidores de la tirosinasa son potentes inhibidores de la producción y diferenciación de las células leucémicas presentes en sangre



periférica, pero menos de las que se encuentran en la médula ósea.<sup>39</sup> La experiencia publicada en pacientes que han abandonado el tratamiento con Imatinib, difiere de un grupo a otro no permite aún sacar conclusiones sobre este acápite. No obstante si se conoce que los pacientes que se podrían beneficiar de abandono del tratamiento, serían aquellos que han obtenido al menos RMM. La serie de **Rouselot et al**, describen un total de 12 pacientes que abandonaron el tratamiento con Imatinib, tras encontrar en RMC. En nuestro estudio, comprobamos suspensión del tratamiento en 21 casos (67.80%).

## 6. CONCLUSIONES

- El tratamiento con Imatinib en la dosis inicial de 400 mg/día, es en la actualidad el tratamiento de elección en LMC Ph+ en FC ya que consigue en la mayoría de los pacientes, remisiones hematológicas, citogenéticas y moleculares, como nunca se habían obtenido con los tratamientos anteriores.
- La edad promedio de esta población con LMC fue de  $46.4 \pm 10.3$  años, con mayor frecuencia de pacientes con edad igual o menor de 50 años, y con predominancia del género masculino, no significativamente.
- La respuesta hematológica a los 06 y 12 meses fase de la LMC en los pacientes con Imatinib fue completa en la fase crónica en el 70% y 75.85% respectivamente. En la fase acelerada tuvo respuesta sólo parcial en 03/04 casos (75%).
- La respuesta citogenética a los 12 meses fue completa en el 48.40% de los casos, parcial en el 29.05%, menor en el 12.90% de los casos y mínima o no respuesta en 03 pacientes (9.65%).
- Por la administración de Imatinib se presentaron efectos colaterales en el 16.15% de casos.
- Se suspendió el tratamiento en el 67.80% de los casos, siendo la respuesta citogenética parcial en 08 casos (25.80%), menor en 09 pacientes (29.05%), mínima en 03 pacientes (9.65%) y sin respuesta en un paciente (3%). No se suspendió el tratamiento en el 32.20% de los casos (tres con respuesta citogenética completa) (9.65%), 04 (12.90%) con RC parcial y 03 casos (9.65%) con RC menor.

## **7. RECOMENDACIONES**

- Es recomendable la realización de futuros estudios de tipo prospectivo y de metodología comparativa caso-control.

.

## 8. BIBLIOGRAFÍA

1. Vardiman JW, Melo JV, Baccarani M, Thiele J. Chronic myelogenous leukemia, BCR-ABL positive, 2008; 32-37.
2. Michael WN, Deininger and Brian J. Drunker. Specific therapy of chronic myelogenous leukemia with Imatinib pharmacol Rev. 2003; 55: 401-423.
3. Kurzrock R, Kantarjian HM, Druker BJ, et al.: Philadelphia chromosome-positive leukemias: from basic mechanisms to molecular therapeutics. *Ann Intern Med* 138 (10): 819–30, 2003.
4. Onida F, Ball G, Kantarjian HM, et al.: Characteristics and outcome of patients with Philadelphia chromosome negative, bcr/abl negative chronic myelogenous leukemia. *Cancer* 95 (8): 1673–84, 2002.
5. Martiat P, Michaux JL, Rodhain J: Philadelphia-negative (Ph-) chronic myeloid leukemia (CML): comparison with Ph+ CML and chronic myelomonocytic leukemia. *The Groupe Français de Cytogénétique Hématologique. Blood* 78 (1): 205–11, 1991.
6. Cortes JE, Talpaz M, Beran M, et al.: Philadelphia chromosome-negative chronic myelogenous leukemia with rearrangement of the breakpoint cluster region. Long-term follow-up results. *Cancer* 75 (2): 464–70, 1995.
7. Goldman JM, Melo JV: Chronic myeloid leukemia—advances in biology and new approaches to treatment. *N Engl J Med* 349 (15): 1451–64, 2003.
8. Lee SJ, Anasetti C, Horowitz MM, et al.: Initial therapy for chronic myelogenous leukemia: playing the odds. *J Clin Oncol*, 1998; 16 (9): 2897–903.
9. Ozer H, George SL, Schiffer CA, et al.: Prolonged subcutaneous administration of recombinant alpha 2b interferon in patients with previously untreated Philadelphia chromosome-positive chronic-phase chronic myelogenous leukemia: effect on remission duration and survival: Cancer and Leukemia Group B study 8583. *Blood*, 1993; 82 (10): 2975–84.
10. Kantarjian HM, Smith TL, O'Brien S, et al.: Prolonged survival in chronic myelogenous leukemia after cytogenetic response to interferon-alpha therapy. *The Leukemia Service. Ann Intern Med*, 1995; 122 (4): 254–61.
11. Long-term follow-up of the Italian trial of interferon-alpha versus conventional chemotherapy in chronic myeloid leukemia. *The Italian Cooperative Study Group on Chronic Myeloid Leukemia. Blood*, 1998; 92 (5): 1541–8.
12. Bhatia R, Holtz M, Niu N, et al.: Persistence of malignant hematopoietic progenitors in chronic myelogenous leukemia patients in complete cytogenetic remission following imatinib mesylate treatment. *Blood*, 2003; 101 (12): 4701–7.

13. Hughes TP, Kaeda J, Branford S, et al.: Frequency of major molecular responses to imatinib or interferon alfa plus cytarabine in newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N Engl J Med*, 2003; 349 (15): 1423–32.
14. Rosti G, Martinelli G, Bassi S, et al.: Molecular response to imatinib in late chronic–phase chronic myeloid leukemia. *Blood*, 2004; 103 (6): 2284–90.
15. Kantarjian HM, Deisseroth A, Kurzrock R, et al.: Chronic myelogenous leukemia: a concise update. *Blood* 82 (3): 691–703, 1993.
16. Clift RA, Buckner CD, Thomas ED, et al.: Marrow transplantation for chronic myeloid leukemia: a randomized study comparing cyclophosphamide and total body irradiation with busulfan and cyclophosphamide. *Blood* 84 (6): 2036–43, 1994.
17. Llimpe Mltma Y. Alteraciones citogenéticas en Leucemia Mieloide Aguda M2 (FAB) en adultos y su correlación con inmunofenotipo y morfología. Tesis UNMSM, Maestría en Bioquímica, 2007; 50 pp, figuras, tablas.
18. Fernández I. Frecuencia de respuesta citogenética hematológica al musilato de Imatinib en pacientes con Leucemia mieloide crónica en fases crónica y acelerada. Tesis UNMSM, 2007. WH, 250. F38.
19. Palma T, Legües ME, Valenzuela M, Encina A, Cabrera ME et al. Respuesta citogenética a la terapia con Imatinib en Leucemia Mieloide Crónica XVI Congreso Chileno de Hematología VI Congreso de Medicina Transfusional, Coquimbo, 2008: 1-16.
20. Moreno García AL. Respuesta de los pacientes con Leucemia Mieloide Crónica al tratamiento con Imatinib. TESIS Pontificia Universidad Javeriana Bogotá Colombia, 2009; 58 pp, figuras, tablas.
21. Gómez D, Tarin L del C. Tratamiento de la Leucemia Mieloide Crónica en fase crónica: Una perspectiva mexicana. *Rev. Hematol. Mex*, 2011; 12(4): 267-275.
22. Monzón ZJ, Frela CM, Reyes JM, Vallejos G. Mesilato de Imatinib como alternativa terapéutica en la fase crónica de la Leucemia Mieloide Crónica. *Rev. de Postgrado de la vía Cátedra de Medicina*, 2007; 166:15-24.
23. Rodríguez M, Cardona AF, Grajales MA, Enciso L, Ruiz G, Yepes A, Ospina V, et al. Leucemia Mieloide Crónica en crisis. *Rev. Venezol. Oncol*, 2007; 19(4): 287-295.
24. Nese M. Pautas de diagnóstico y tratamiento en Hematología. Cátedra de Hematología. Montevideo Uruguay, 2005; 1(3): 28-41.
25. Baccanarani M, Saglio G, Goldman J. Envolving concepts in the management of chronic Myeloid Leukemia, recommendations from and expert panel on behalf if the European Leukemia Net. *Blood* 2006; 108: 1809-1820.
26. Druker B J. Circumventing resistance to kinase inhibitor therapy. *N. Engl J. Med*. 2006, 54: 2594-2596.

27. Druker 13J et al. Five years follow-up of patient receiving imatinib for chronic myeloid Leukemia. *N Engl J. Med.*, 2006; 355: 2408-2417.
28. Hao SX, Ren R. Expression of interferon consensus sequences bendinding protein is down-regulated in Ber-Abl-induced murine chronic myloid Leukemia-like disease and force coexpression of ICSBP. *Mol Cell Biol* 2000; 20: 1149-1161.
29. Hochhaus A, Druker B. Favorable long-term follow-up results over 6 years for response, survival and safety with imatinib mesilate therapy in chronic-phase chronic-myeloid leukemia after failure of interferon Alpha treatment. *Blood* 2008; 111(3): 1039-1043.
30. Hughes TP, Branford S, Mattheus J et al. Frequency of major molecular responses to imatinib or interferon Alfa plys cytarabine in newly diagnosis chronic myeloid leukemia. *N. Engl J. Med*, 2003; 349: 1423-1432.
31. Goldman J, How I, Treat chronic myeloid leukemia in the Imatinib. *Blood*, 2007; 110: 2828-2837.
32. Herrera P, Odriozola J, Calbacho M. et al. Respuesta al tratamiento de la LMC con Imatinib monitorizada mediante biología molecular y citogenética. *Haematología*, 2007; 92(2): 97.
33. O'Brien SG, Guilhot F, Larsen RA et al. Imatinib compared with interferon and low dose cytarabine for newly diagnosed chronic myeloid leukemia. *N. Engl. J. Med*, 2003; 348: 994-1004.
34. Kantarkian HM, Talpaz M, O'Brien S. et al. Dose escalation of imatinib mesylate con overcome resistance to standar dose therapy in patients with chronic myelogeneous leukemia. *Blood*, 2003; 101: 437-475.
35. Quin Y, Jiang B, Jiang Q et al. Molecular responses of late chronic phase chronic myeloid leukemia patients after achieving complete cytogenetic responses with imatinib treatment: a 6 year follow-up annals of hematology, 2008: Julio 24 (Pub Med).
36. Cervantes F, Hernandez JC, Steegman JL et al. Imatinib mesylate therapy of chronic phase chronic Myeloid keukemia resistant or intolerant to interferón: results and prognostic factors for response and progression- pre survival in 150 patients. *Hematology*. 2003, 88: 1117-1122.
37. Press RD, Love Z, Tronnes A et al. BCR-ABL mRNA levels at and after the time of a complete cytogenetic response (CCR) predict the duration of CCR in imatinib mesylate-treated patients with CML. *Blood*, 2006; 107(11): 4250-4256.
38. Angs GR, Matsui W, Huff CA et al. Effects of imatinib and interferon on primitive chronic myeloid leukemia progenitors. *Br J Haematol*, 2005; 130: 373-381.

## 9. ANEXOS

### Ficha de Datos

**Leucemia Mieloide Crónica: respuesta de los pacientes  
al tratamiento con Imatinib Hospital Nacional PNP Luis N. Sáenz.**

Fecha: ..... HC (codificación): .....

Edad: ..... Sexo: Masculino ( ) Femenino ( )

Fecha de diagnóstico: .....

#### Diagnóstico de la LMC: fases

Crónica ( ) ; Acelerada ( ) ; Blástica ( )

#### Respuesta hematológica al Imatinib a los 6 y 12 meses según fases de la LMC:

- A los 6 meses:  
Respuesta completa..... en FC; ..... en FA  
Respuesta parcial..... en FC; ..... en FA
- A los 12 meses:  
Respuesta completa..... en FC; ..... en FA  
Respuesta parcial..... en FC; ..... en FA  
FC = Fase crónica      FA = Fase acelerada.

#### Respuesta citogenética a los 12 meses, al tratamiento con Imatinib

Respuesta completa .....  
Respuesta parcial .....  
Respuesta menor .....  
Mínima-No .....

## Suspensión del Imatinib, según el tipo de respuesta citogenética

### ***Respuesta citogenética:***

Completa	Si suspendió ( ) ;	No suspendió ( )
Parcial	Si suspendió ( ) ;	No suspendió ( )
Menor	Si suspendió ( ) ;	No suspendió ( )
Mínima	Si suspendió ( ) ;	No suspendió ( )
No respuesta		

### **Efectos colaterales por el uso de Imatinib**

Sí ( ) ; No ( )

---

**Observaciones:** .....

.....

**Fecha:** .....

**Responsable de recuperación de datos**

.....

Firma



## 10. GLOSARIO

- **LMC.** Según la OMS es una neoplasia mieloproliferativa que se origina de una célula madre.
- **Clínica de la LMC.** Es clínicamente caracterizada por la médula ósea libera prematuramente células progenitoras, un fenómeno que puede atribuirse a defectos en las propiedades de adherencia de estas células.
- **Características de la LMC.** Evoluciona de una manera bi o trifásica. El paso de una fase a otra se define mediante la evolución de parámetros clínicos y analíticos.
- **LMC en fase crónica.** El 80% se diagnostican en fase crónica y se define mediante los datos de laboratorio: La sangre periférica presenta una leucocitosis ( $12-1000 \times 10^9/L$ ), neutrófilos en diferentes estadios de maduración con altos picos en el porcentaje de mielocitos y neutrófilos segmentados, conteo de blastos usualmente menor de 2%, basofilia absoluta y ocasionalmente eosinofilia y un 3% de monocitos. Los pacientes están anémicos.
- **LMC en fase acelerada.** Se presenta en la progresión de la enfermedad y frecuencia de fiebre, sudoración, dolores óseos, náuseas, dolor abdominal, púrpura y aumento de infecciones y se define con la presencia de uno o más criterios hematológicos.

- **LMC en fase blástica.** 20% o más de basofilia en sangre periférica, 10-19% mieloblastos en sangre o médula ósea. La clínica continuará la de la evolución de la enfermedad con aparición de hemorragias, complicaciones infecciosas, adenopatías y disfunción del SNC. Tienen mal pronóstico (3-6 meses). .
- **Imatinib (STI-571).** Es un derivado fenilaminopirimidina, como un eficaz inhibidor de la proteína quinasa C (PKC) que suprime selectivamente el crecimiento de las líneas celulares de la LMC.